

## **Reposicionando a los Bisfosfonatos: en busca de nuevos tratamientos seguros y accesibles.**

E.J.A. Roldan\*

Dirección Científica, Qualix DoT LS, Barcelona.

Reposicionar a un medicamento significa desarrollarlo para un propósito diferente al actualmente aprobado. Re-perfilar o re-utilizar son también sinónimos, sin embargo el término inglés “repurposing” ha sido impuesto en medios regulatorios internacionales.

Actualmente existen más de 10.000 moléculas aprobadas para el uso en medicina. Para casi todas, se describen uno o dos mecanismos de acción farmacológica, sin embargo la probabilidad de un fármaco para interactuar con diferentes bio-fases biológicas es mucho más amplia, tal como se comprueba en los ensayos de tamizajes farmacológicos. Así, deben existir unas decenas de miles de modalidades interactivas, la mayoría de las cuales no han sido completamente estudiadas. Este campo del I+D tiene dos enormes ventajas: 1- la posibilidad de desarrollar tratamientos con drogas cuya seguridad ya es conocida, 2- la de realizar desarrollos acotando tiempos y costos, resultando a su vez en productos accesibles. Justamente, seguridad y precios accesibles son dos condiciones muy apreciadas para que las políticas sanitarias sean equitativas.

Existen numerosos ejemplos exitosos de medicamentos reposicionados, como la aspirina de analgésico a antiplaquetario, o el sildenafil de antiangino a la disfunción eréctil y la hipertensión arterial pulmonar, pero en la especialidad que interesa a los miembros de la SAO vienen marchando firmemente la idea de reposicionar nuevamente a los bisfosfonatos.

Ciertamente, los bisfosfonatos han sido reposicionados ya varias veces. Porque tienen un efecto detergente primeramente se los utilizó para desengrasar maquinarias industriales (1940-1950); luego se descubrió su capacidad para inhibir placas dentales y entonces integraron fórmulas de cremas dentales (1960-1970). Por su acción similar a los pirofosfatos inorgánicos, su primer uso sistémico en humanos fue para inhibir las calcificaciones anormales en una niña con miositis osificante progresiva (1969) y luego etidronato fue aprobado para prevenir las calcificaciones subsecuentes al reemplazo de caderas (1974). Sin embargo ha sido su mecanismo inhibitor de los osteoclastos lo que popularizó su uso médico. Primero como inhibidor de la resorción ósea en el tratamiento de la osteítis de Paget (1970-1980), luego para el tratamiento de las osteoporosis (1980-2000). Estos fueron inicialmente hallazgos clínicos que se explicaron luego por el mecanismo de inhibición de la farnesil-pirofosfato-sintetasa enzima crítica para el metabolismo del mevalonato de los osteoclastos (2001-2006). Mas tarde los estudios de inhibición de la apoptosis de los osteocitos

complementó el entendimiento del efecto positivo de los bisfosfonatos sobre las propiedades mecánicas del esqueleto (1995-2015).

Nada de todo esto, sin embargo, explica la sorprendente observación de diferentes investigadores que señalan que con el uso de bisfosfonatos (principalmente los nitrogenados) ocurren significativamente menos eventos mórbidos y de mortalidad, comparados con poblaciones no tratadas con bisfosfonatos. Esto es independiente de la condición de base, generalmente pacientes con osteoporosis o cáncer metastático, y para diferentes causas de morbi-mortalidad (2007-2022).

La reducción de eventos cardiovasculares, del riesgo de enfermedades respiratorias, de la prevención de sarcopenias del anciano, así como también el aumento de la sobrevida en unidades de terapia intensiva comenzaron a tener un correlato clínico en quienes circunstancialmente recibían bisfosfonatos, especialmente en aquellos tratados por más de 3 años.

Los hallazgos mecanicísticos más recientes con bisfosfonatos incluyen efectos tales como la estimulación de células gamma/delta T (1999), la protección ante el estrés oxidativo (2013), la protección del daño al ADN (2019). La alteración del secretoma, la regeneración de sinapsis, la reducción de citoquinas inflamatorias y varios otros son mecanismos actualmente en investigación, junto a modelos de senescencia experimental. Nuevos mecanismos y evidencias clínicas obtenidas con esquemas de tratamientos conocidos son un tentador llamado al reposicionamiento de los bisfosfonatos.

Junto con medicamentos como las estatinas o la metformina, los bisfosfonatos están llamados a un nuevo ciclo de I+D biomédico que comienza ahora.

Tomando provecho de que en esos tiempos post-pandemia del COVID-19 se están reabriendo los congresos presenciales, es una buena ocasión para que los asociados a la SAO, que puedan atender esos eventos, recorran los pasillos de las nuevas investigaciones y encuentren como los bisfosfonatos están reverdeciendo para usos medicinales hasta hace poco insospechados.